ZEITSCHRIFT

FÜR

KREBSFORSCHUNG.

HERAUSGEGEBEN

VOM

ZENTRALKOMITEE FÜR KREBSFORSCHUNG

ZU BERLIN.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
LIBRARY
OCT

REDIGIERT

VON

PROF. DR. D. v. HANSEMANN UND PROF. DR. GEORGE MEYER.

REDAKTION: BERLIN W., BENDLER-STRASSE 13.

FÜNFTER BAND. ERSTES UND ZWEITES HEFT.

VERHANDLUNGEN

DER

INTERNATIONALEN KONFERENZ FÜR KREBSFORSCHUNG

VOM 25.—27. SEPTEMBER 1906.

Sonder-Abdruck.

BERLIN 1907.

GEDRUCKT BEI L. SCHUMACHER.

(Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift für Krebsforschung. V. Bd.)

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
25 OCT 11

Dr. Borrel, Institut Pasteur (Paris):

Observations étiologiques.

La théorie coccidienne du cancer était séduisante; elle a, à un moment donné passionné les pathologistes et suscité d'innombrables travaux. On avait cru le problème résolu: des coccidies, ou tout au moins des protozoaires, pouvaient seuls être incriminés, expliquer le mystère des tumeurs cancéreuses.

J'ai passé en revue dans un rapport au Congrès de Paris, en 1900, les différentes phases de cette question. Les coccidies du molluscum, celles des psorospermoses, celles de la maladie de Paget sont depuis longtemps oubliées: les parasites étaient des cellules cancéreuses; les inclusions de Thoma, Sjöbring, Foà, Ruffer, Plimmer, Soudakewitch n'ont pas eu plus de succès: c'étaient des vacuoles de sécrétion muqueuse.

Pourtant l'étude minutieuse des tumeurs, provoquée par la théorie et faite avec d'excellentes méthodes cytologiques, avait mis en évidence des formations difficiles à interpréter dans l'hypothèse d'une origine cellulaire. Les parasites décrits par Sawchenko méritaient à juste titre de retenir l'attention à cause de leur ressemblance avec les stades jeunes d'une coccidie intra-cellulaire et certains pathologistes pensent encore que les figures „en oeil de pigeon" doivent être considérées comme une démonstration de l'infection des cellules cancéreuses par quelque protozoaire, encore indéterminé, mais certain.

Je persiste à penser que l'origine cellulaire de ces inclusions, uniques ou multiples dans les cellules n'est pas douteuse. Il est facile de démontrer, sur préparations microscopiques, que les parasites en question ont comme point de départ, une évolution très spéciale de l'archoplasma des cellules cancéreuses: on trouve des homologies évidentes dans l'évolution normale des cellules du testicule ou de l'ovaire: le protozoaire du cancer reste à démontrer.

Pourtant de cette étude cytologique, il est résulté une constatation qui n'est pas négligeable: l'homologie de certaines cellules cancéreuses et de certains éléments de l'organisme, doués d'une vitalité et d'un pouvoir de division très grands: les cellules sexuelles. Il faut bien admettre que sous une influence encore inconnue, des cellules différenciées comme celles

des épithéliums malpighiens ou glandulaires peuvent revenir à un type cellulaire dont la puissance de multiplication rappelle celle de l'ovule ou du spermatocyte. Les travaux postérieurs de Farmer, Moore, Bashford ont corroboré cette constatation en démontrant, dans la division des cellules cancéreuses, des phénomènes de réduction chromatique en tout semblables aux phénomènes de réduction qui caractérisent les divisions des cellules sexuelles.

Mais pourquoi ce retour de la cellule au type germinatif, sous quelle influence se produisent les divisions innombrables, bipolaires ou multipolaires, qui accompagnent le développement d'une tumeur cancéreuse? Quel est le facteur ou l'agent de cette fécondation? Obscur problème dont la solution nous donnerait l'explication de la genèse des tumeurs cancéreuses!

Pour les uns, et c'est le plus grand nombre, il s'agit d'une désorientation cellulaire, d'une cause organique d'origine interne; il existe une diathèse cancéreuse. Pour les autres et je suis de ce nombre, l'échec de la théorie coccidienne ne doit pas faire abandonner l'hypothèse du cancer maladie parasitaire, l'hypothèse de quelque cause extérieure, d'un virus cancéreux présent dans la cellule cancéreuse, ou dans son voisinage, et capable par sa présence de provoquer les multiplications cellulaires qui caractérisent le cancer.

Il est consolant de penser que jadis pour la lèpre ou la tuberculose, comme pour le cancer aujourd'hui, on invoquait les puissances mystérieuses de l'hérédité et les diathèses morbides.

La pathologie nous offre des exemples certains d'infections qui peuvent jusqu'à un certain point, servir de points de repère, d'indication pour comprendre les réactions cellulaires si spéciales dans les tumeurs cancéreuses.

C'est à ce point de vue seulement que j'ai appelé l'attention sur les Epithélioses et je crois encore que leur étude peut fournir des données intéressantes et mérite d'être faite parallèlement à celle du cancer. Je ne veux pas développer ici ce sujet mais je dois signaler que dans les Epithélioses, dans la vaccine, dans le molluscum contagiosum, dans l'épithélioma contagieux des oiseaux, nous constatons des proliférations épithéliales comme dans le cancer; il est vrai que la multiplication des cellules est bientôt limitée par les réactions d'immunité de l'organisme. Nous trouvons encore dans les cellules épithéliales de la vaccine, de la clavelée, du molluscum, des inclusions qui ont aussi été décrites comme parasites et qui sont en dernière analyse des formations chromidiales, c'est à dire des inclusions tout à fait homologues des inclusions cancéreuses; mes observations corroborent absolument l'interprétation donnée par Ewin des corpuscules de Guarnieri. Nous trouvons également dans ces affections, des

spécificités cellulaires strictes comme dans le cancer; le virus de la vaccine ne se développe qu'au contact de la cellule ectodermique; le virus du molluscum infecte de préférence l'épithélium des glandes pilaires. La clavelée est une exception intéressante: de même qu'il y a des tumeurs mixtes, on peut considérer la clavelée comme une Epithéliose mixte, parce que le virus claveleux peut toucher aussi bien les cellules du type ectodermique et les cellules endothéliales du type mésodermique.

Nous savons peu de choses sur les Epithélioses, nous ne savons rien sur les virus cancéreux.

La question du cancer a pourtant fait un grand pas le jour où Morau, en étudiant une tumeur cancéreuse de la souris, un adéno-carcinome, a démontré que la tumeur était inoculable en série.

Ce fait a été confirmé pour cette tumeur et pour d'autres tumeurs de la souris par Jensen, par moi-même, par Ehrlich et bien d'autres: tous ceux qui ont eu à leur disposition un matériel favorable. Avec des virulences variables, les cancers de la souris sont inoculables, mais il faut pour réussir la transmission de la tumeur, inoculer du tissu cancéreux vivant, des cellules intactes, je dirai même des fragments de tumeur intacts.

L'inoculation n'est-elle qu'une greffe ou bien inocule-t-on avec la cellule quelque virus encore inconnu? Voilà la question capitale qu'il s'agit de résoudre.

Il est établi que le broyage fin de la tumeur, la macération de cellules, filtrées grossièrement, ou simplement décantée, le tissu cancéreux désseché ne donnent pas de résultat positif. S'il y a un virus, nous ne savons pas l'inoculer, nous ne savons pas atteindre les cellules réceptrices.

Bien plus, et ceci nous éloigne de tous les faits connus déjà en pathologie, les tumeurs développées à la suite de l'inoculation positive sont entièrement constituées par des cellules filles, descendantes directes des cellules inoculées, et, dans la suite des passages qui peuvent être indéfiniment continués, il en est toujours de même. Les souris inoculées constituent seulement le milieu de culture dans lequel se développent les tumeurs successives: de même, par un bouturâge sur un terrain approprié, on peut indéfiniment reproduire la souche qui a fourni le cep initial. Le professeur Ehrlich a fait le calcul troublant de la masse cancéreuse qu'il serait possible d'obtenir: la multiplication de la cellule cancéreuse n'a pas de limites.

Il faut bien avouer qu'ainsi ne se comportent pas les virus que nous sommes habitués à manier. Le bacille tuberculeux provoque des tubercules chez l'animal inoculé . . . mais c'est l'animal qui fournit les tubercules. Si on inocule du tissu tuberculeux vivant, celui-ci n'a qu'une vie éphémère: les nouveaux tubercules qui se développent ont une autre origine. Au contraire.

le tissu cancéreux inoculé continue à se développer en tant que tissu; il est immortel et le virus cancéreux, si virus cancéreux il y a, n'agit même pas sur l'organisme inoculé, il est incapable d'y créer une nouvelle cellule cancéreuse: voilà ce que dit l'expérimentation et je reconnais qu'il y a là de quoi troubler les partisans de la théorie infectieuse du cancer. —

Mais pourtant, dans les cas de cancer spontané, dans les cas primaires, cette cellule cancéreuse initiale ou ces cellules cancéreuses prennent naissance dans un organisme jusque là normal: il faut une cause. — Il est aussi fort difficile de comprendre qu'une cellule cancéreuse une fois créée, puisse ensuite, sans la présence d'un excitant continu, trouver en elle les éléments d'une multiplication indéfinie et d'une fécondation toujours renouvelée. On a été jusqu'à supposer, pour expliquer cette propriété si extraordinaire de la cellule cancéreuse la consommation d'un véritable inceste: la fécondation des chromosomes de la cellule spécifique par les chromosomes leucocytaires.

Voyons si les faits acquis ne permettent pas des hypothèses plus simples. —

Un premier point paraît établi d'une façon certaine: de même qu'il y a pour l'homme des régions plus particulièrement cancéreuses, il y a aussi des élevages de souris tout spécialement cancéreux. J'ai signalé jadis et je ne les rapporterai pas en détail aujourd'hui les observations nombreuses qui ont permis de voir que dans un élevage contaminé, les cas de cancer viennent par séries et sont multiples: Un seul élevage, en l'espace de quatre ans, a fourni près de 30 cas d'adéno-carcinome de la mamelle; il en est d'autres au contraire plus importants qui n'ont jamais fourni un seul cas de cancer.

J'ai eu à un moment donné, en un an, dans mon élevage de l'Institut Pasteur cinq cas d'épithélioma de la mâchoire, il y a de cela trois ans et depuis je n'ai jamais plus revu cette tumeur. J'ai eu encore, vers la même époque et dans d'autres cages, quatre cas de lymphômes généralisés chez la souris; une période de deux ans s'est écoulée sans nouveaux cas et puis tout d'un coup, il y a deux mois à peine, j'ai constaté deux nouveaux cas de ce même lymphôme. —

Tout se passe comme si il y avait dans les cages ou dans les élevages quelque cause locale de contagion. —

On a objecté à ces constatations que l'hérédité pourrait jouer un rôle dans ces cas spontanés de cancer chez la souris; j'ai fait une fois l'expérience directe; des souris issues de mères cancéreuses ont été gardées et mises à part, elles ont reproduit en famille: aucun cas de cancer n'a été constaté sur ces souris incontestablement issues de souris cancéreuses. — L'expérience peut être refaite, elle est facile à réaliser sur des animaux

qui donnent facilement une génération, tous les 3 ou 4 mois: combien plus difficiles seraient chez l'homme les observations d'hérédité.

J'ai bien entendu, essayé de créer au laboratoire même, les conditions de la contagion naturelle, mais je dois dire qu'une fois seulement je crois avoir réussi, puisque dans une cage 4 cas de cancers spontanés ont été observés chez des souris indemnes d'hérédité et mises en contagion avec des souris cancéreuses; j'ai échoué bien d'autres fois: les conditions de la contagion restent à déterminer d'une façon précise et cela ne paraît pas facile.

Les tumeurs que j'ai eues à ma disposition dans ces expériences sont des adéno-carcinomes de la glande mammaire, elles surviennent exclusivement sur les souris femelles, vieilles, ayant allaité plusieurs fois; il est à remarquer que ces animaux, une fois malades, peuvent difficilement faire leur toilette; les souris cancéreuses sont presque toujours couvertes d'ecto-parasites, acariens, puces etc. J'avais pensé, comme Morau jadis, que ces ecto-parasites pourraient jouer un rôle dans la contagion: les essais directs de contamination ont été toujours négatifs.

Mon attention à été plus tard appelée d'un autre côté; j'ai constaté que dans nos élevages parisiens, les souris cancéreuses sont presque toujours des souris vermineuses; on trouve dans leur intestin des helminthes variés, cestodes, nématodes etc. De plus l'étude microscopique des tumeurs ou des organes de la souris cancéreuse, surtout l'étude du poumon, lorsqu'il y a dans le poumon des nodules cancéreux, montre presque toujours soit dans la tumeur même, soit au voisinage, des réactions phagocytaires autour de fragments chitineux qui sont, il n'y a pas de doute, des débris de nématodes ayant jadis circulé dans les vaisseaux de l'animal; plusieurs fois j'ai retrouvé des nématodes entiers ou des embryons parfaitement réconnaissables, mais le plus souvent on constate seulement la présence de phagocytes bourrés d'aiguilles de chitine.

J'avais déjà signalé ces faits au congrès de Berlin, il y a deux ans, en concluant que les conditions favorisant le développement du cancer chez la souris, favorisaient aussi l'infection vermineuse de ces animaux.

Deux observations nouvelles très précises m'engagent à insister davantage sur le rôle possible des helminthes comme agents d'inoculation du virus cancéreux si mystérieux . . . dans certains cas au moins.

La première observation est celle d'un rat mort avec une tumeur du foie, grosse comme une orange et qui à été mis à ma disposition par M. le professeur Laveran. Autour de la tumeur principale, il existait sur l'épiploon des tumeurs satellites de grosseur variable et un grand nombre de ganglions sur le mésentère. L'incision de la tumeur montra exactement au centre, dans une loge kystique d'où s'irradiaient les éléments d'une tumeur succulente, un cysticerque entier et vivant, long de 20 centimetres environ (cysticerque du T. crassicola du chat); au microscope

la tumeur est un sarcome à grosses cellules, souvent disposée en faisceaux. Les figures de karyokinèse sont très nombreuses, bipolaires ou multipolaires; au repos, les noyaux sont souvent multilobés et énormes comme dans certaines formes du sarcome chez l'homme.

Des fragments de la tumeur inoculés à des rats se sont développés sous la peau et ont donné naissance à des tumeurs filles, qui en un mois avait atteint le volume d'un oeuf de poule. Trois passages ont pu être réalisés. En admettant le rôle étiologique de l'helminthe, ces inoculations positives sembleraient démontrer que le cysticerque a apporté avec lui, quelque virus encore inconnu et que ce virus inoculé avec les cellules sarcomateuses de rat à rat est capable (sans intervention nouvelle de l'helminthe) de faire proliférer les cellules. Les tumeurs filles étaient mobiles sous la peau, et certainement développée aux dépens des cellules inoculées, absolument comme dans le cas des inoculations du cancer de la souris.

Le 2° cas est celui d'un rat mort au laboratoire, avec une grosse tumeur épithéliale du rein droit: aucun parasite n'était visible ni à l'oeil nu, ni au microscope; mais dans le rein gauche existait une poche kystique contenant un liquide hyalin et un tout jeune cysticerque. Sur la membrane de la poche, était développée une toute petite tumeur, en tous points semblable à celle du rein droit; cette tumeur n'a été découverte que sur les coupes microscopiques. Dans le foie du même rat se trouvait un cysticerque très développé (encore le cysticerque du T. crassicola du chat) mais aucune néoformation. La tumeur épithéliale fut inoculée à six rats sans succès. Le cysticerque du T. crassicola aurait donc dans un cas provoqué la formation d'un sarcome du foie et dans un autre cas, la formation d'un adénocarcinome du rein.

Ces observations précises me paraissent très suggestives, surtout si on les rapproche des faits observés déjà chez les souris cancéreuses. J'y ajouterai l'observation d'une souris atteinte de lympho-sarcome généralisé: hypertrophie de tous les ganglions, tumeurs lymphatiques dans tous les organes, foie, rein, poumon etc, bref, le tableau d'une lymphadénie chez l'homme. Or dans le poumon de cette souris, au centre d'une tumeur lymphatique, dans un capillaire sanguin, se trouve un helminthe parfaitement reconnaissable.

Si l'on songe que la recherche sur les coupes demande une certaine patience, que dans beaucoup de cas, les parasites peuvent passer inaperçus, les faits positifs doivent avoir d'autant plus de valeur. — Si je les signale ici d'une façon tout particulière ce n'est pas pour en tirer une conclusion ferme, la démonstration experimentale manque, je veux surtout appeler l'attention des chercheurs, de ceux qui ont à leur disposition des élevages de souris ou de rats cancéreux.

L'hypothèse d'helminthes venus du tube digestif, sapables d'apporter dans l'intimité des organes le virus cancéreux, capables de créer en ce point des cellules réceptrices pour ce virus, n'a rien de choquant à priori. Elle serait d'accord avec la fréquence des tumeurs cancéreuses du tube

digestif et de ses annexes, elle expliquerait très bien pourquoi le cancer est si fréquent dans les pays humides, à la campagne, près des fumiers, dans les pays à épandage. Dans cette hypothèse, l'helminthe réaliserait l'inoculation que nous ne savons pas faire.

Les observations cliniques semblent bien montrer que pour expliquer le développement d'une tumeur cancéreuse, il faut admettre la nécessité d'une lésion préexistante de l'organe, la formation de cellules réceptrices qui n'existent pas dans l'organisme normal. Les exemples si probants de cancer développé sur des naevi montrent que les cellules peuvent exister normalement chez certains individus; les cancers développés sur des brulûres, sur des radio-dermites, le cancer des fumeurs, les cancers de la langue développés sur des lésions syphilitiques démontrent que ces cellules réceptrices peuvent être développées sous des influences diverses et que l'étiologie du cancer ne saurait être univoque.

Je crois en résumé et pour finir qu'il y a encore beaucoup à faire, avant d'abandonner l'hypothèse de la nature parasitaire du cancer, la question est d'autant plus compliquée que nous avons à étudier non pas le cancer, mais les cancers.